

Análisis y caracterización de la farmacoterapéutica de las heparinas de bajo peso molecular prescritas en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínica Bíblica (Costa Rica) durante el periodo de marzo a agosto del 2010

Analysis and Characterization of the Pharmacotherapy of Low Molecular Weight Heparins Prescribed in Hospitalized Patients at the Hospital ClinicaBiblica (Costa Rica) from March to August 2010

Gustavo Céspedes-Orozco¹, José Miguel Chaverri-Fernández^{2,3}, Jeime López-González¹, Esteban Zavaleta-Monestel.³

Resumen

Justificación y Objetivo: Analizar la farmacoterapéutica empleada con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) prescritas en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínica Bíblica (hospital privado en Costa Rica) con base en los lineamientos establecidos por el Colegio Americano de Cirujanos Torácicos (2008).

Material y métodos: En el presente estudio se incluyeron pacientes internados en el período marzo-agosto 2010 que fueron tratados con HBPM. De esta población se analizaron 250 pacientes elegidos de forma aleatoria según la metodología recomendada. Se recopilaron todos los documentos e información necesaria de cada paciente para el correspondiente análisis.

Resultados: Un 43% del total de pacientes hospitalizados utilizaron HBPM (707 pacientes). En un 91% de los casos, las HBPM fueron utilizadas con un fin profiláctico. Solamente un 2% de los pacientes que utilizaron HBPM de manera profiláctica no necesitaban de la misma. En un 90% de los casos, la dosis utilizada fue correcta. En un 18% de los casos se requería un ajuste de dosis. Un 80% de los casos presentó algún tipo de interacción farmacológica de relevancia clínica. Un 4% de los pacientes presentaron algún tipo de hemorragia, en donde un 2% de los casos este efecto estaba ligado al uso de HBPM. El 9% de los casos en los que se utilizaron las HBPM como tratamiento, fueron abordados según los lineamientos.

Conclusión: En el Hospital Clínica Bíblica, el uso de las HBPM se apegó a las recomendaciones establecidas por la normativa de la ACCP, a pesar de la no existencia en ese momento de un protocolo en el hospital. El análisis farmacoterapéutico por parte del farmacéutico clínico, puede suministrar información importante al médico para que se tomen las medidas correctivas y/o preventivas asociadas a la correcta utilización de estos medicamentos. Realizar una correcta estratificación de riesgo e individualización del tratamiento facilita la implementación adecuada de la farmacoterapia con HBPM en este hospital, donde existe una alta proporción de pacientes que pueden desarrollar eventos tromboembólicos.

Descriptor: Heparinas de bajo peso molecular, utilización de medicamentos, trombosis venosa profunda, tromboprofilaxis, efectos secundarios, sangrados.

Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Abreviaturas: ACCP, Colegio Americano de Cirujanos Torácicos; HBPM, Heparinas de bajo peso molecular; HCB, Hospital Clínica Bíblica; Sistema integrado de gestión hospitalaria, SIGH; TEP, Tromboembolismo pulmonar; TEV, Tromboembolismo venoso; TVP, Trombosis venosa profunda.

¹Estudiantes de Internado en Farmacia, Universidad de Iberoamérica, Costa Rica.

² Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

³ Farmacia Hospital Clínica Bíblica, Costa Rica.

Correspondencia:

jose.chaverri@ucr.ac.cr

Abstract

Aim: To analyze the prescription of low molecular weight heparins in hospitalized patients at the Clinica Biblica Hospital (private hospital in Costa Rica) based on the guidelines established by the American College of Chest Physicians (ACCP;2008).

Material and methods: This study included 1651 hospitalized patients in the period from March to August 2010 who were treated with low molecular weight heparins, 250 patients were analyzed and randomly selected. A compilation of documents and information required for each patient for the analysis was made.

Results: A total of 43% of the hospitalized patients used low molecular weight heparins (707 patients). In 91% of cases low molecular weight heparins were used with a prophylactic purpose. 2% of patients did not need to use prophylactic heparin therapy. In 90% of cases the dose was correct. 18% of cases required dose adjustments. In 80% of the patients had clinically relevant drug interactions, 4% of patients had some form of bleeding, where 2% of cases this effect was linked to the use of low molecular weight heparins. In 9% of cases in which LMWH were used as treatment were addressed in accordance with established guidelines.

Conclusion: In the Hospital Clinica Biblica low molecular weight heparins were used according to the recommendations established by the guidelines of the ACCP despite the non-existence at the time of a hospital protocol. A pharmacotherapeutic analysis by the clinical pharmacist can provide important information to the medical doctor in order to take corrective and / or preventive actions associated with the correct use of medications. Make correct risk stratification and individualization of treatment facilitates proper implementation of drug therapy with low molecular weight heparins in this hospital where there is a high proportion of patients that may develop thromboembolic events.

Keywords: Low molecular weight heparins, Drug utilization study, Deep vein thrombosis, thromboprophylaxis, side effects, bleeding.

Fecha recibido: 5 de abril de 2011

Fecha aceptado: 3 de noviembre de 2011

Con menos efectos adversos, pero con la misma capacidad anticoagulante de las heparinas convencionales, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son aquellas fracciones activas de la heparina obtenidas por diferentes procesos de fraccionamiento y de despolimerización química o enzimática. El uso de HBPM tiene importantes ventajas con respecto a la heparina no fraccionada como medicamento antitrombótico, debido principalmente a sus buenas condiciones de biodisponibilidad, vida media, una predecible respuesta anticoagulante, y a que usualmente no requieren monitorización mediante pruebas de laboratorio.¹⁻⁶

La indicación del tratamiento antitrombótico con base en HBPM vendrá determinada por el tipo de sustrato trombogénico. Los principales eventos tromboembólicos en las que las HBPM tienen indicación son: tromboembolia pulmonar (TEP), accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, ataques isquémicos transitorios y tratamiento o profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP).^{4,7}

Ensayos rutinarios han demostrado que la profilaxis farmacológica de TVP debe ser un tratamiento a establecer en la mayoría de los pacientes hospitalizados, por más de uno o dos días previa estratificación de riesgo (principal indicación de

las HBPM)⁷. Una sola dosis diaria de HBPM resulta ser efectiva y segura, y disminuye a la mitad el riesgo de trombosis venosa profunda, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas.⁷

Las HBPM son muy utilizadas en las indicaciones anteriormente expuestas, por lo tanto, es importante poder, no solo valorar la eficacia o la seguridad de la prescripción, sino también la forma en que ésta se realiza y su similitud a un patrón aceptado (ACCP 2008 en nuestro caso); estas dos últimas variables cuantificables mediante estudios de utilización de medicamentos.⁸

Los estudios de utilización de medicamentos pueden aportar mucha información y múltiples respuestas útiles para la mejora de la gestión de los medicamentos en un hospital, para lograr un uso más racional, reducir el costo de los tratamientos o para mejorar la manera de cómo se tratan los problemas de salud.^{8,12}

Las guías del Colegio Americano de Médicos Torácicos (ACCP) se han desarrollado con el objetivo de procurar el uso racional y correcto de la terapia anticoagulante (incluyendo entre otras a las HBPM), esto, mediante propuestas terapéuticas fundamentadas en la mejor evidencia científica disponible.⁸

Uso de heparinas de bajo peso molecular/Céspedes-Orozco y cols

El presente trabajo tuvo como objetivo analizar y caracterizar la prescripción de HBPM indicadas a pacientes internados en el HCB y suministrar un análisis de la farmacoterapéutica anticoagulante (con HBPM) que recibieron dichos pacientes, con el fin de validar la necesidad, eficacia y seguridad de estos medicamentos, su utilización con respecto a los lineamientos internacionales (ACCP 2008) y su seguridad a través del tiempo.

Materiales y Métodos

El presente trabajo se describe como un estudio de utilización de medicamentos de tipo retrospectivo observacional. Fue realizado en pacientes internados en el Hospital Clínica Bíblica (HCB) durante el período marzo-agosto 2010.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años internados en el periodo marzo-agosto 2010 en HCB que fueron tratados con HBPM, excluyendo a los pacientes que se sometieron a procedimientos ambulatorios o cuyo período de hospitalización no supero las 24 horas.

Se determinó el tamaño de muestra basado en un sistema aleatorio simple, probabilístico. Se utilizó la fórmula propuesta por Daniel Wayne 1998,^{9,10} para una población conocida, con una seguridad del 95%, una precisión de 5%, y una proporción esperada del 50% que maximiza el tamaño muestral, los cuales fueron elegidos de forma aleatoria con el programa Excel, Microsoft office 2010.

Se recopilaron todos los documentos y la información necesaria para la investigación (historia clínica de cada paciente, informe de alta, hojas de administración de enfermería, bases de datos de admisión del hospital, epicrisis, exámenes clínicos, notas del médico y el perfil farmacológico entre otros); todo esto a través de los expedientes clínicos y dos programas diferentes de cómputo propios de HCB, el Sistema integrado de gestión hospitalaria (SIGH) y RECETARIO.

La información fue centralizada utilizando una hoja de recolección de datos en la que se tabularon los aspectos más relevantes a utilizar de cada paciente.

Se establecieron comparaciones entre los datos obtenidos en el estudio y los datos recopilados en la literatura¹¹. Se realizó un análisis de múltiples variables concernientes al paciente, su patología y los medicamentos prescritos. Se valoraron las necesidades de ajuste de dosis de cada paciente según sus exámenes clínicos utilizando el cálculo del aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault) ajustado a 72 kg.^{12,13}

La necesidad de tromboprofilaxis fue analizada individualmente usando una adaptación del sistema utilizado por la ACCP, estratificando a los pacientes en uno de los cuatro niveles de riesgo de TEV en función del tipo de procedimiento quirúrgico al que se podría someter, la edad y la presencia de otros factores de riesgo adicionales que el paciente pudiera presentar.

Se valoraron las dosificaciones empleadas para cada indicación según la recopilación bibliográfica realizada y lo publicado por el ACCP. Para determinar las interacciones clínicamente significativas se utilizaron los programas computacionales Micromedex[®] 1.0 (Healthcare Series) de Thompson Reuters y Lexi-ComInteract[®], analizando posteriormente la validez y significancia de la información suministrada por los mismos. Para el procesamiento de los datos se utilizaron herramientas y programas de análisis estadístico Excel Microsoft office 2010 y el programa de estadística SPSS V18 (StatisticalProgramforthe Social Sciences).

La obtención de expedientes y revisión de los mismos fue autorizada por la Dirección Médica de la Institución y comité de farmacoterapia local, en ausencia de un Comité Ético Científico en ese momento

Bajo este supuesto los investigadores garantizan salvaguardar en todo momento los aspectos éticos y morales respectivos relacionados con el anonimato de la información recolectada

Resultados

Un total de 1651 pacientes fueron hospitalizados durante el periodo de estudio; de estos, 707 utilizaron algún tipo de HBPM lo que representa el 43% del total de pacientes hospitalizados, a partir de ellos se obtuvo una muestra representativa de 250 pacientes.

Un 58% de los pacientes seleccionados fueron mujeres y un 43% hombres. El promedio de edad de los pacientes fue de 62 años \pm 15.

Cuadro 1. Diagnósticos de ingreso más relevantes en pacientes evaluados para analizar la farmacoterapéutica de las HBPM. HCB, marzo-agosto 2010.

Diagnóstico de ingreso	Porcentaje (%)
Insuficiencia venosa cerebro espinal (CCSVI)	14
Cirugía de extirpación	9
Traumatismo	6
Bronconeumonía	5
Cirugía de cadera	5
Obesidad	4
Trombosis venosa profunda (TVP)	5
Insuficiencia cardiaca	3
Cirugía de rodilla	3
Otros	46

Las HBPM utilizadas fueron la enoxaparina en el 87% de los casos, la bemiparina en un 8% y fondaparinux, en un 5% de las ocasiones. Se obtuvieron 65 diagnósticos de ingreso diferentes, los más relevantes se observan en el cuadro 1.

En este hospital, la principal indicación en la que se utilizaron las HBPM fueron el tratamiento profiláctico de la TVP (91% de los casos). En un grupo muy pequeño (9% restante) de pacientes se utilizó para el abordaje médico de TEP, TVP, SCA y/o de accidente cerebro vascular isquémico; los pacientes abordados bajo estas condicionantes utilizaron las HBPM según los lineamientos establecidos, en las dosis correctas y en combinaciones junto con otros anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios necesarios.

Para poder realizar la estratificación de los pacientes para determinar si requerían o no de tromboprofilaxis según los lineamientos del ACCP se realizó un análisis de los factores de riesgo individuales; la proporción de los más relevantes se observa en el cuadro 2.

Según la estratificación de riesgo, un 52.4% de la población presentó un riesgo medio de sufrir un evento tromboembólico. Un 42.7 % presentó un riesgo alto, y un 3.9% un riesgo bajo. Solamente un 0.9% no presentó ningún tipo de riesgo (Figura 1). Un 98% de la población en estudio que utilizó las HBPM, sí las requería. Un 4% de los pacientes se les cambió la HBPM utilizada en el momento sin una justificación clínica válida.

En el 90% de los pacientes se utilizó la dosis correcta según las guías, más en un 19% de los casos se requería un ajuste de dosis posterior. La dosis fue modificada en el 86% de los casos que lo requerían con la salvedad de que en un 22% de los mismos el ajuste de dosis no fue correcto. El 81% de los pacientes utilizaron la HBPM por la cantidad de tiempo necesaria.

Con respecto a la polimedicación detectada, un 60% de los pacientes utilizaba concomitantemente 6 medicamentos o más junto con las HBPM (Cuadro 3). El 80% de los casos analizados presentó algún tipo de interacción farmacológica de relevancia

Cuadro 2. Frecuencia de aparición de los distintos factores de riesgo en el grupo de pacientes evaluados para analizar la farmacoterapéutica de las HBPM. HCB, marzo-agosto 2010

Factor de riesgo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad mayor de 45 años	197	79
Encamamiento superior a 4 días	69	28
Hipertensión arterial	137	55
Cardiopatía	76	30
Diabetes mellitus	36	14
Dislipidemias	61	24
Enfermedad pulmonar obstructiva	12	5
Neoplasia	40	16
Obesidad > 20%	51	20
Venas varicosas	7	3
Artritis	8	3
Uso de anticonceptivosorales	4	2
Uso de terapia de remplazo hormonal	7	3
Accidente cerebrovascular previo	19	8
Infarto agudo del miocardio previo	12	5
Síndrome nefrótico	13	5
Falla cardiaca	20	8
Antecedente de fractura de miembros inferiores	47	19

Cuadro 3. Proporción de pacientes según rango numérico de medicamentos concomitante utilizados junto con HPBM en el estudio de farmacoterapéutica de las HBPM. HCB, marzo-agosto 2010

Rango de medicamentos utilizados	Porcentaje %
0-5	40
6-10	37.2
> 10	22.8

clínica según los programas Micromedex® y Lexi-Com®. (Un 40% presentó una interacción, un 29% dos interacciones, un 8% tres, un 3% cuatro y solo un caso equivalente al 1% reportó cinco interacciones).

Solamente un 9% de los casos reportaron efectos secundarios, siendo las hemorragias y el dolor abdominal los efectos más frecuentes (Figura 2). Del 4% que presentó hemorragia, la mitad de los casos utilizaba concomitantemente algún medicamento con propiedades antitrombóticas o deantiagregante plaquetario. En el 2% restante, este efecto secundario estuvo ligado al uso de HBPM.

El 96% de los de casos evaluados no presentó ninguna complicación tromboembólica durante el tiempo que los pacientes estuvieron hospitalizados. Solamente se presentó un caso de trombosis venosa profunda y otro de tromboembolismo pulmonar lo que representó menos del 1% para cada una de estas, ambas situaciones particulares los pacientes recibían la dosis adecuada del medicamento.

De los exámenes de laboratorio solicitados a los pacientes seleccionados se encontró que el 32% de los pacientes se solicitó realizar análisis del tiempo de protrombina (TPT), un 29% el tiempo de tromboplastina activada (TTPa), un 33% del INR, un 9% del dímero D y un 79% de creatinina sérica.

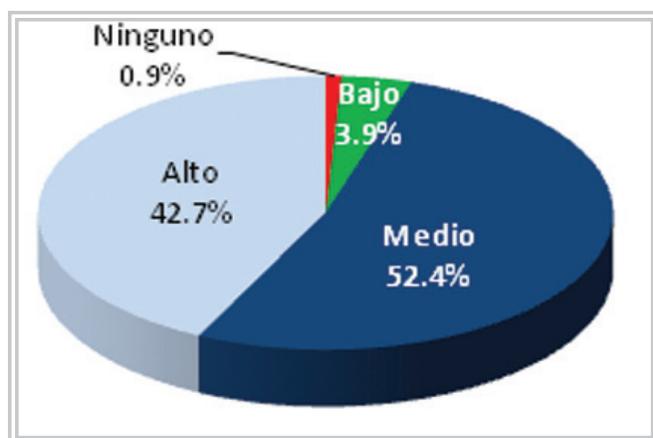


Figura 1 Distribución de los pacientes evaluados para analizar la farmacoterapéutica de las HBPM en el HCB según su categoría de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos. Un poco más de la mitad de los pacientes tenían un riesgo medio para tromboembolismo y sólo un 3,9% un riesgo bajo.

Discusión

Los resultados obtenidos evidencian que un porcentaje importante de pacientes hospitalizados (43%) se les prescribió algún tipo de HBPM, un resultado relativamente alto al compararlo con el 36% obtenido en un estudio similar en el Hospital de Madrid y cercano al 39% obtenido en el estudio ENDORSE para el mismo criterio.^{14,15} La distribución según género fue similar al reportado en otros estudios, donde la cantidad de pacientes femeninas también es mayor.¹⁴⁻¹⁸

De las terapias anticoagulantes estudiadas, la enoxaparina fue por mucho la más utilizada en un 86% de los casos, dato muy cercano al reportado por Villar en el 2004.¹⁷ A pesar de que las guías de la ACCP no se refieren al uso de una HBPM específica, creemos que la preferencia de prescripción hacia este tipo de HBPM se debe, principalmente, a que esta posee un mayor número de indicaciones terapéuticas y a una mayor experiencia en estudios clínicos, lo cual genera, probablemente, mayor confianza en el médico prescriptor.^{3,4,6,7,19-23}

En este hospital la principal indicación en la que se utilizaron las HBPM fue el tratamiento profiláctico de la TVP (91%) como era de esperar, según las revisiones realizadas de previo. La mayoría de pacientes tuvieron un riesgo medio o alto de sufrir alguna complicación tromboembólica, por lo que la proporción potencial de pacientes candidatos a profilaxis con HBPM fue alta. En este estudio, el 98% de los casos en las que las HBPM se utilizaron como tratamiento profiláctico, fue correctamente asignado, por lo que podemos afirmar que los médicos del Hospital Clínica Bíblica, a pesar de no contar con un protocolo, realizan una adecuada estratificación de riesgo.

En nuestro estudio se dosificó al paciente de manera correcta en el 90% de los casos. A pesar que las guías de la ACCP no son explícitas con respecto a la dosis recomendada a utilizar, señala que: "Para cada uno de los agentes antitrombóticos se recomienda que los médicos sigan las pautas de dosificación sugeridas por el fabricante".¹¹ Un punto que se puede considerar

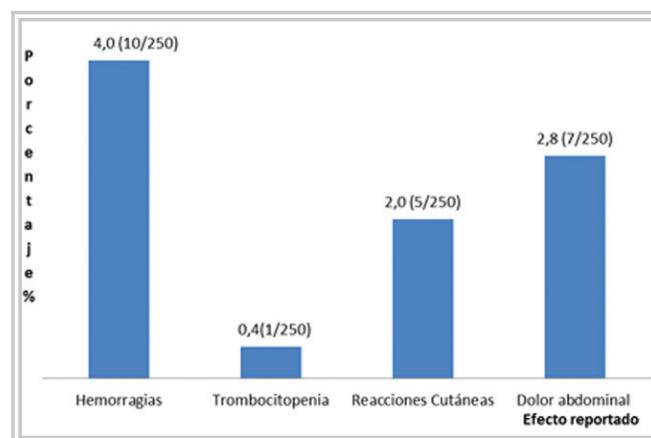


Figura 2. Proporción de efectos secundarios reportados en los pacientes evaluados para analizar la farmacoterapéutica de las HBPM. HCB, marzo-agosto 2010. El efecto secundario reportado más frecuente fueron las hemorragias; sin embargo, se reportaron en sólo un 4% de los casos.

cuestionable en este sentido fue que se valoró el uso de enoxaparina de 20 mg como una dosificación correcta en los casos correspondientes. Sin embargo, en el único estudio comparando dos dosis de enoxaparina (Medenox®), se demostró que la dosis de enoxaparina (20 mg) fue insuficiente para prevenir los episodios de TEV en comparación con la de 40 mg, lo que sugiere que la trombopprofilaxis en el paciente médico debe realizarse con dosis más elevadas al menos con esta HBPM.^{19,24}

Ya sea por la presencia de algún efecto secundario, o por deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes de edad avanzada, algunos pacientes requerían ajuste de dosis; (la guía recomienda hacer ajustes cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min) detalle que debe ser valorado y correctamente corregido según sea el caso. Un 19% de los pacientes requería un ajuste de dosis, el mismo fue realizado en el 86% de los casos con la salvedad de que en un 22% de los mismos, el ajuste no fue correcto, probablemente por falta de datos clínicos. Por otro lado, el Departamento de Farmacia debería estar en la obligación de ayudar al tratante a realizar los ajustes cuando sea necesario a través una vigilancia farmacoterapéutica constante.

Un 80% de los pacientes presentaron alguna interacción farmacológica de relevancia clínica en su tratamiento. La aparición de efectos indeseables tras el uso concomitante con distintos grupos de fármacos no se observó, esto no quiere decir que no sea importante estar al tanto de lo que pudiera suceder, pero nos hace valorar la relevancia clínica de lo señalado por los programas de cómputo que ofrecen este tipo de información y el correcto análisis que debe realizarse de previo antes de realizar alguna intervención. Aun así, debemos dejar claro que la información debe estar disponible previo a la aparición de un problema, no esperar a que este suceda, con el fin de que el médico pueda realizar un correcto balance riesgo beneficio en cada caso.

Las guías internacionales remarcan el hecho de que las HBPM no deberían ser intercambiadas^{25,26} y cada una debe ser probada individualmente en estudios clínicos para cada indicación.²⁶ A pesar de lo anterior, un 4% de los pacientes tuvieron un cambio de HBPM, de los cuales en ninguno de los casos se justifica desde el punto de vista clínico o farmacológico. Esto se puede deberse a la preferencia personal del médico prescriptor, ya que en la mayoría de estos casos los cambios se dieron con cambio de médico tratante.

La seguridad de las HBPM en la población estudiada fue satisfactoria (0% de los pacientes presentaron efectos secundarios) lo mismo que lo reportado por múltiples autores validando una vez más la seguridad conocida de este tipo de productos.^{7,14,19,27,28} Solamente 4 pacientes (2%) presentaron hemorragias asociadas únicamente al uso de HBPM. Dato que concuerda con lo reportado en la bibliografía para el riesgo de sangrado asociado al uso de HBPM.^{14,18}

Un 4% de los pacientes tratados profilácticamente con HBPM sufrieron eventos tromboembólicos, resultados que fueron ligeramente menores a los obtenidos para la misma variable en un estudio que evaluó la prevención de TEV.¹⁹

A pesar de que una de las ventajas del uso de HBPM es que estas no requieren un monitoreo periódico de los valores de laboratorio, las guías de la ACCP y gran parte de la bibliografía consultada, indican que este control debe realizarse en los casos en que se dé el uso concomitante con fármacos que aumenten el riesgo de sangrado.

En algunos casos, las HBPM fueron utilizadas en indicaciones (profilácticas) no aprobadas aún por ningún lineamiento internacional. Ninguno de los estudios realizados sobre la seguridad y efectividad de los tratamientos para la insuficiencia cerebro espinal crónica han proporcionado datos detallados al respecto, en las que el paciente usualmente con esclerosis múltiple es sometido a la inserción de “stents” o a la “dilatación por balones” de las venas yugulares.^{29,30} Ambos procedimientos implican riesgos asociados a retracción elástica, rotura de la vena, y aparición de coágulos de sangre. Esto no significa que los tratamientos profilácticos para estas cirugías no serán considerados en el futuro, simplemente faltan las investigaciones que demuestren que las HBPM son seguras y efectivas en estos casos, esto como parte del tratamiento paliativo de la esclerosis múltiple.³¹

Recomendamos adicionalmente al hospital, mejorar los controles para la toma de datos de importancia clínica como lo es el peso y talla de cada paciente e instruir al personal para que los expedientes cuenten con toda la información necesaria para futuros estudios. Se debe de procurar también mantener actualizado el protocolo de manejo farmacoterapéutico de HBPM (según lo recomienda la ACCP), una vez que este se implemente en la institución, y suministrarle las herramientas de trabajo adecuadas al Departamento de Farmacia para que este ayude en el proceso de monitorización farmacoterapéutica.

Referencias

1. Fernández A. Características de las Heparinas de Bajo Peso Molecular. *Revista emergencias* 2002; 14: 38-41.
2. *Drug Information for the Health Care Professional (USP,DI)* Vol. 1. 27a ed. Massachusetts: Thompson Micromedex; 2007. p 1272-1276.
3. Montalescot G., et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355:1006-17.
4. Animan E., et al. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-88.
5. Alba R., Catay E., Toledo R., Viana M. Heparina de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada. *Revista de postgrado de la Vía Cátedra de Medicina* N° 155, Marzo 2006. p 12-14.
6. Spyropoulos A., Frost F., Hurley J., Roberts M. Costs and Clinical Outcomes Associated with Low-Molecular-Weight Heparin vs Unfractionated Heparin for Perioperative Bridging in Patients Receiving Long-term Oral Anticoagulant Therapy. *CHEST* 2004; 125:1642-1650.

Uso de heparinas de bajo peso molecular/Céspedes-Orozco y cols

7. Hirsch DR., Ingenito EP., Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
8. Eikelboom J., Karthikeyan G., Fagel N., Hirsh J. American Association of orthopedic surgeons and American College of Chest Physicians Guidelines for Venous Thromboembolism Prevention in Hip and Knee Arthroplasty Differ: What Are the implications for Clinicians and Patients?. *Chest* 2009; 135: 513-520.
9. Wayne D. *Bioestadística Base para el análisis de las ciencias de la salud. México*: Ed. Limusa S.A; p 205-206 2002
10. Fernández P. *Unidad de epidemiología clínica y bioestadística. Complejo hospitalario Universitario de la Coruña. Cátedra atención primaria. 1996*;3: 138-140
11. Geerts WH., Bergqvist D., Pineo G., Heit J., Samama C., Lassen M, Colwell C. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
12. Dipiro J., Talbert R., Yee G., Matzke G., Wells B., Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Edition 7th. United States Of America: Ed McGraw-Gill; 2008*.p 249- 251, 331-382, 1665.
13. Chisholm-Burns M., Wells B., Schwinghammer T., Malone P., Kolesar J., Rotschafer J., Dipiro J. *Pharmacotherapy principles & practice. United States Of America: Ed McGraw-Gill; 2008*. p 83-85, 133-163.
14. Villar I., Urbietta E., Arenere M., López G., Marcilla F, Rabanaque M. Evaluación de la utilización de heparina de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes de medicina interna. *FarmHosp* (Madrid). 2004; 28 (6):402-409.
15. Cohen A., Tapon V., Bergmann JF, Goldhaber S., Kakkar A., et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371: 387-394.
16. Donald A., Kahn S., Shrier I. Missed Opportunities for Prevention of Venous Thromboembolism: An Evaluation of the Use of Thromboprophylaxis Guidelines. *CHEST* 2001; 120; 1964-1971.
17. Molero M., Abadín J., Durán J., Sánchez A. Estudio de utilización de la profilaxis tromboembólica venosa en cirugía de cadera. *RevOrtopTraumatol*. 2003; 47: 129-133.
18. Aujesky D., Guignard E., Pannatier A., Cornuz J. Pharmacological thromboembolic prophylaxis in a medical ward. *J Gen Intern Med*. 2002; 17: 788-791.
19. Samama M., Thomas A., Darmon J., Desjardins L., Eldor A., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
20. Riestra B., et al. Análisis costo-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. *Farmacía Hospitalaria, Madrid*. Vol. 27. N.º 4. p 210-218, 2003.
21. Stinnett J., Pendleton R., Skordos L., Wheeler M., Rodgers J. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *American Journal of Hematology*. 2005; 78: 167-172.
22. Tapon V., Decousus H., Pini M., Chong B., Froehlich J., et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: Findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest*. 2007; 132: 936-945.
23. Piazza G., Seddighzadeh A., Goldhaber S. Double trouble for 2609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest*. 2007; 132: 554-561.
24. Páramo J., Feliu J., Iglesias R., Ruiz E., Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *RevMedUniv Navarra*. 2006; 50(1): 17-23.
25. Hirsh J., Bauer K., Donati M., Gould M., Samama M., Weitz J. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133; 141S-159S.
26. Parras M., Tuneu L. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre anticoagulación y procesos trombóticos*. Espai Gràfic Anagráfic, S.L. España. 2005; 10-11
27. Fareed J., Ma Q., Florian M., Maddineni J., Iqbal O., Hoppensteadt D., Bick R. Differentiation of low-molecular-weight heparins: impact on the future of the management of thrombosis. *SeminThrombHemost*. 2004;30:89-104
28. Díaz R., Profilaxis de la trombosis venosa y de la hemorragia digestiva en la sepsis grave. *Rev. De Medicina Intensiva*, 2005; Art.C24. Vol 5, No.1.
29. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E., Malagoni A., Tacconi G., et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2009;80: 92-399
30. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E., Malagoni A., Giancesini S., et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 2009;50(6):1348-58
31. Rogers, Roberts, Schloesser, Wong. *Serie Radiología Clínica: Los 100 principales procedimientos intervencionistas*. Elsevier España SA. 2004: 160-167